

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



04

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 31/165</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 95/00132</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 5 janvier 1995 (05.01.95)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR94/00711 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 14 juin 1994 (14.06.94) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 93/07555 22 juin 1993 (22.06.93) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR). <b>(72) Inventeur; et</b> <b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement):</b> LAURENT, Philippe [FR/FR]; 37, rue de la Glacière, F-69600 Oullins (FR). <b>(74) Mandataire:</b> LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, HU, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF MODAFINIL FOR THE TREATMENT OF SLEEP APNOEA AND VENTILATION PROBLEMS OF CENTRAL ORIGIN <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DU MODAFINIL POUR LE TRAITEMENT DES APNEES DU SOMMEIL ET TROUBLES VENTILATOIRES D'ORIGINE CENTRALE <b>(57) Abstract</b> The present invention relates to the utilization of modafinil for the preparation of a medicament intended to the treatment of ventilation problems of central origin. <b>(57) Abrégé</b> La présente invention concerne l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles ventilatoires d'origine centrale.		

BEST AVAILABLE COPY

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

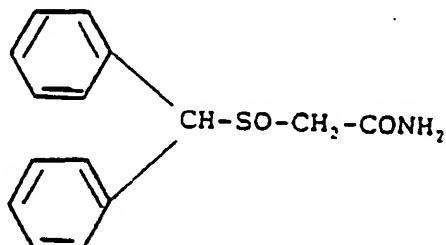
- 1 -

Utilisation du modafinil pour le traitement des apnées du sommeil et troubles ventilatoires d'origine centrale.

La présente invention concerne une nouvelle utilisation en thérapeutique du modafinil.

Le modafinil ou benzhydrylsulfinyl acétamide est un composé de formule :

5



10

Ce composé et son application thérapeutique come agent actif sur le système nerveux central ont été décrits dans la demande de brevet FR-A-2 385 693. Cette demande décrit des propriétés pharmacologiques montrant des effets pharmacologiques éveillants et antidépresseurs. Des résultats très favorables sont mentionnés pour le traitement des asthénies des personnes âgées. De plus le produit est décrit comme utile dans le traitement des dyskinésies tardives des neuroleptiques. La demande FR-A-2 663 225 décrit des propriétés thérapeutiques utiles pour le traitement des maladies neurodégénératives des voies dopaminergiques du système nerveux central tel que la maladie de Parkinson. D'autre part, la demande de brevet français 91 15 534 décrit des propriétés utiles pour le traitement des séquelles des accidents ischémiques cérébraux.

On a maintenant découvert que le modafinil possède un effet bénéfique vis-à-vis des apnées survenant au cours des syndromes d'apnée du sommeil.

30

La présente invention a en conséquence pour objet l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament ayant un effet bénéfique sur la survenue des apnées caractérisant les syndromes d'apnée du sommeil,

et d'une manière plus générale les troubles ventilatoires d'origine centrale.

5 Le médicament anti-apnée contenant le modafinil peut être présenté notamment sous une forme convenant pour l'administration par voie orale. Généralement la dose administrée peut être de 1 mg/kg à 100 mg/kg.

10 Il est rappelé qu'une apnée est définie comme une interruption du flux aérien naso-buccal excédant une durée fixée arbitrairement à 10 secondes (Guilleminault C., Tilkian A., Dement WC. : *Ann. Rev. Med.*, 1976, 27 : 465-484). Trois types d'apnées sont à distinguer : les apnées d'origine centrale, les apnées par obstruction des voies respiratoires, et les apnées dites mixtes associant  
15 les deux causes centrales et obstructives. Les syndromes d'apnée du sommeil sont classiquement définis par un index d'apnée supérieur à 5 apnées par heure de sommeil. De façon plus récente, les syndromes sont définis par un index d'apnée et d'hypopnée supérieur à 10 événements par  
20 heure de sommeil.

On donnera ci-après le résultat d'un essai clinique mettant en évidence les effets anti-apnées du modafinil chez l'homme.

25 6 sujets, des deux sexes, suivis en service de consultation spécialisée et souffrant de syndrome d'apnée du sommeil d'origine centrale et mixte ont été inclus dans un essai clinique pilote en simple aveugle et comparant l'effet du modafinil aux traitements habituels tels que la CIPAP. Les patients ont été  
30 diagnostiqués par méthode d'enregistrement polysomnographique comportant l'identification des stades de sommeil et la mesure de la durée de chaque stade, la détection des apnées, et la mesure des conséquences de ces apnées sur les paramètres gazométriques artériels, la fréquence  
35 cardiaque et la pression artérielle. L'identification des

stades de sommeils a été effectuée à l'aide d'enregistrements électro-encéphalographiques (EEG), électromyographiques (EMG), électro-oculographique (EOG). L'activité ventilatoire a été déterminée à l'aide de thermistors. La saturation oxyhémoglobinée a été mesurée par mesure oxymétrique transcutanée. Enfin les autres paramètres gazométriques ont été mesurés à l'aide d'un analyseur automatique de gaz de type Corning. Les signes cliniques tels que la somnolence diurne et la qualité du sommeil nocturne ont été évalués à l'aide d'échelle d'évaluation clinique et d'agenda de sommeil remplis par le patient et l'investigateur clinique. Le modafinil a été administré pendant le jour, de préférence le matin et en début d'après-midi.

De façon inattendue, les résultats rapportent un effet sur le nombre d'apnées nocturnes survenant au cours du sommeil et d'hypopnée. Ce nombre diminue de façon significative chez 4 sujets sur 6 après 1 mois de traitement, et chez un sujet sur 6 les apnées disparaissent complètement des enregistrements après traitement. L'amélioration portant sur le nombre d'apnées survenant au cours du sommeil semble persister plusieurs jours après l'interruption du traitement. Les doses de modafinil administrées par jour étaient de 200 mg à 600 mg.

A titre d'exemple les résultats obtenus chez un patient sont présentés sur le tableau I comparant les résultats concernant les apnées avant et au cours de traitement par le modafinil.

Le traitement par modafinil a apporté une amélioration de la somnolence diurne et de la qualité du sommeil nocturne.

Les résultats cliniques observés chez l'homme permettent d'envisager l'application du médicament au traitement des apnées du sommeil et plus généralement aux troubles ventilatoires d'origine centrale.

TABLEAU I

5

10

15

20

25

RESULTATS CONCERNANT LES APNEES		
	Avant traitement	Pendant le traitement
NOMBRE TOTAL D'APNEES	368	3
Nombre d'apnées centrales	269	2
Nombre d'apnées périphé- riques	59	1
Nombre d'apnées mixtes	40	0
DUREE TOTALE DES APNEES	7432 sec	35 sec
Durée totale des apnées centrales	5546 sec	23 sec
Durée totale des apnées périphériques	988 sec	12 sec
Durée totale des apnées mixtes	898 sec	0 sec
REPARTITION GLOBALE DES APNEES		
APNEES INFERIEURES A 10 SECONDES		
Nombre	2	0
Durée totale	18 sec	0 sec
Durée moyenne	9 sec	0 sec
Durée totale/durée du sommeil	0,06 %	0 %

5

5	APNEES EGALES OU SUPERIEU- RES A 10 SECONDES		
	Nombre	366	3
	Durée totale	7414 sec	35 sec
	Durée moyenne	20 sec	12 sec
	Durée totale/durée du sommeil	26,23 %	0,15 %
10	INDEX D'APNEES	46,62	0,45
	TAUX D'APNEES	26,3 %	0,15 %

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles ventilatoires d'origine centrale.
- 5 2. Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament ayant un effet anti-apnée du sommeil au cours de syndromes d'apnée du sommeil.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2 pour la fabrication d'un médicament sous  
10 forme convenant pour l'administration par voie orale.
4. Procédé de traitement des troubles ventilatoires d'origine centrale comprenant l'administration à un patient d'une quantité efficace de modafinil.
5. Procédé selon la revendication 4 comprenant  
15 l'administration par voie orale de 1 à 100 mg de modafinil par kg de poids corporel.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/00711

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 5 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 October 1978 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 June 1993 cited in the application see the whole document ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABPRATOIRE LAFON) 18 December 1991 cited in the application see the whole document ---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 1994

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 94/00711

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NEUROPHYSIOL. CLIN., vol.23, no.1, 1993 pages 23 - 33 C. GUILLEMINAULT ET AL. 'Daytime somnolence: therapeutic approaches' -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00711

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462	11-02-81
		BE-A- 865468	02-10-78
		CA-A- 1091679	16-12-80
		CH-A- 628026	15-02-82
		DE-A, C 2809625	05-10-78
		JP-C- 1400453	28-09-87
		JP-A- 53121724	24-10-78
		JP-B- 62009103	26-02-87
		LU-A- 79335	28-09-78
		NL-A- 7803432	03-10-78
		US-A- 4177290	04-12-79
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092	17-06-93
		EP-A- 0547952	23-06-93
		JP-A- 6065070	08-03-94
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225	20-12-91
		AU-A- 7843691	19-12-91
		JP-A- 4230214	19-08-92
		US-A- 5180745	19-01-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No

PCT/FR 94/00711

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 Octobre 1978 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 Juin 1993 cité dans la demande voir le document en entier ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABPRATOIRE LAFON) 18 Décembre 1991 cité dans la demande voir le document en entier ---	
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 Septembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/FR 94/00711

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>NEUROPHYSIOL. CLIN., vol.23, no.1, 1993 pages 23 - 33 C. GUILLEMINAULT ET AL. 'Daytime somnolence: therapeutic approaches' -----</p>	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 94/00711

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462	11-02-81
		BE-A- 865468	02-10-78
		CA-A- 1091679	16-12-80
		CH-A- 628026	15-02-82
		DE-A, C 2809625	05-10-78
		JP-C- 1400453	28-09-87
		JP-A- 53121724	24-10-78
		JP-B- 62009103	26-02-87
		LU-A- 79335	28-09-78
		NL-A- 7803432	03-10-78
		US-A- 4177290	04-12-79
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092	17-06-93
		EP-A- 0547952	23-06-93
		JP-A- 6065070	08-03-94
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225	20-12-91
		AU-A- 7843691	19-12-91
		JP-A- 4230214	19-08-92
		US-A- 5180745	19-01-93